

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-103826

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和61年(1986)5月22日

A 61 K 31/045 ABE 7330-4C

31/20 7330-4C

31/23 7330-4C

// C 07 C 33/02

57/03

69/007

(A 61 K 31/045 7330-4C

31:05)

(A 61 K 31/045 7138-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

35:78)

⑮ 発明の名称 抗炎症剤

⑯ 特 願 昭59-225057

⑰ 出 願 昭59(1984)10月25日

⑱ 発 明 者 二 見 高 弘 宇都宮市御幸ヶ原町171-14

⑲ 発 明 者 原 健 次 宇都宮市氷室町1022-53

⑳ 出 願 人 花王石鹼株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

㉑ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

抗炎症剤

2. 特許請求の範囲

1. 1～3個の炭素-炭素二重結合を有する炭素数8～24の不飽和脂肪酸若しくは不飽和アルコール又はそのエステル化物を有効成分として含有する抗炎症剤。

2. 1～3個の炭素-炭素二重結合を有する炭素数8～24の不飽和脂肪酸若しくは不飽和アルコール又はそのエステル化物及び抗酸化物質を含有する抗炎症剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は抗炎症剤に関する。

〔従来の技術〕

抗炎症剤は大別するとステロイド剤、非ステロイド剤、消炎解熱剤の3つに分類され、非ステロイド剤の主なものとしては、例えばアスピリン、フェニルブタゾン、インドメタシン、フルフェナ

ム酸、メフェナム酸、イブフェナック、アミノピリン等が挙げられる。従来、これらは主として経口投与用の下熱、鎮痛、抗炎症剤として一般的に汎用されてきた。また、最近、インドメタシンが軟膏として外用されるようになってきたが、外用では経口投与に比べ効果が著しく減弱してしまう。〔発明が解決しようとする問題点〕

一般に、非ステロイド剤は、外用抗炎症剤の有効成分として使用した場合、著しく効果が弱く、また、副作用の面からは、経口投与した場合、胃に対する刺激作用が強く、胃に潰瘍を生じやすい等の欠点を有するため、効果が優れ、かつ副作用等のない新規な非ステロイド系の抗炎症剤の開発が熱望されていた。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、斯かる実状において非ステロイド系の抗炎症剤について鋭意研究の結果、特定の不飽和脂肪酸若しくは不飽和アルコール又はそのエステル化物が抗炎症作用、保溼作用、抗菌作用、抗潰瘍作用等を有することを見出し、本発明を完

成した。

すなわち本発明は、1～3個の炭素-炭素二重結合を有する炭素数8～24の不飽和脂肪酸若しくは不飽和アルコール又はそのエステル化物を有効成分として含有する抗炎症剤並びに更に抗酸化物質を含有する抗炎症剤を提供するものである。

本発明において使用される不飽和脂肪酸としては、例えばオレイン酸、リノール酸、リノレン酸、エイコセン酸、エイコサジエン酸、エイコサトリエン酸又はその酸無水物等が挙げられ、就中特にリノール酸、リノレン酸が好適である。また、不飽和脂肪酸のエステル化物としては、例えばモノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライド、及び炭素数1～5の低級アルコールエステル化物、例えばリノール酸メチルエステル、リノール酸エチルエステル、リノール酸プロピルエステル、リノレン酸メチルエステル、サフラワー油等が挙げられ、就中特にメチルエステル、エチルエステルが好ましい。

本発明において好適な不飽和脂肪酸として使用

されるリノール酸、リノレン酸は、天然トリグリセライドの加水分解、分別をはじめ公知の方法で得ることができる。また、リノール酸モノグリセライド、リノレン酸モノグリセライドは、 α -モノグリセライドでも β -モノグリセライドでも良く、天然モノグリセライドの分岐、エステル化、エステル交換あるいは、トリグリセライド、ジグリセライドの部分加水分解等、公知の方法で得ることができる。

また、不飽和アルコールとしては、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール等が好適なものとして挙げられ、就中リノレニルアルコールが好ましい。

更に本発明の抗炎症剤には、その効果を改善する目的で抗酸化物質を配合することができる。抗酸化物質としては、一般に化粧品、医薬部外品、医薬品等で汎用されるもので良く、 α -トコフェロール、 α -ノルジヒドロクアセレン酸、 β -チロキソニソール、ジブチルヒドロキソニエン、没食子酸プロピル、エリソルビン酸、エ

リソルビン酸ナトリウム、抗酸化能を有する生薬抽出物などが挙げられる。

抗酸化能を有する生薬抽出物を得る生薬としては、オールスパイス、アニス（茴香、ウイキョウ）、バジル、キヤラウエー、カルダモン、シナモン（桂皮）、クローブ（丁子）、コリアンダー（故実）、フエンネル、ガーリック（大蒜）、ジンジャー（生薑）、サンショウ、ペイリーブス、マスタード、ナツメグ（肉豆蔻）、オニオン（玉葱）、パセリ、ペパー、サフラン、ローズマリー、サルビア、タイム、ターメリック（鬱金）、パニラ、パブリカ、クローブ、胡麻、ヨクイニン、柴胡、黄連、五味子、五倍子、厚朴、大黃、山茱萸、牡丹皮等が例示されるが、就中、ローズマリー、サルビア、オールスパイス、パブリカ、胡麻、タイムが好ましい。

抗酸化物質は、本発明の抗炎症剤に0.01～10重量%（以下、%で示す）配合するのが好ましい。

本発明の抗炎症剤は経口投与、注射（静脈、皮下、筋肉）、外用、坐剤、その他の方法により投

与することができる、また投与方法に応じた種々の形態で使用できる。就中特に外用剤として投与するのが最も好ましい。

経口投与の場合、本発明の抗炎症剤は、固型製剤、液体製剤のいずれの剤型で使用することもできる。固型製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、糖衣剤等が挙げられる。これら固型製剤には、製剤上一般に使用される糖類、セルロース類等の賦形剤；でんぶんペースト、メチルセルロース等の結合剤；増量剤、崩壊剤等の添加物を配合することができる。また、経口用液体製剤としては、内用水剤、懸濁液剤、乳剤、シロップ剤等の形態が可能である。経口投与の場合の用量は、症状、年齢、剤型等により適宜増減されるが、例えば成人では1日0.1～1000mg/kgの範囲が好ましい。

注射の場合、本発明の抗炎症剤は、水溶液、懸濁液、油性若しくは水溶性乳剤等の形態で使用されるが、就中、滅菌水又は生理食塩水等の水性液体媒体に溶解して使用するのが好適である。更に、

必要であれば、一般に注射液剤に使用される溶解剤、安定化剤、保存剤、等張化剤等を配合することができる。注射液剤は、静脈注射、筋肉注射、皮下注射等の方法で投与される。投与量は、症状、年齢、剤型、投与方法等により適宜増減されるが、例えば成人に注射する場合は1日0.01～1000mg/kgの範囲が好ましい。

外用の場合、本発明の抗炎症剤は種々の形態として使用されるが、例えばローション状、乳液状、クリーム状、軟膏状、スティック状、有機溶剤に溶解せしめた溶液状、パック状、ゲル状等とするのが好ましい。これら外用剤には、製剤化に際して油性物質、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、薬効成分、香料、乳化安定剤等を併用することができる。乳化剤としては、非イオン界面活性剤、脂肪酸塩を単独で、若しくは組み合わせて使用するのが好ましい。非イオン界面活性剤としては、例えばソルビタンモノステアレート、グリセリンモノパルミテート、イソステアリルグリセリルエーテル等が、脂肪酸塩としては、例えばステアリン

酸のナトリウム、カリウム、トリエタノールアミン塩等が好適であり、就中特にイソステアリルグリセリルエーテルは本発明の抗炎症剤の効果を増進するので好ましい。外用剤には、更に他の抗炎症剤、各種植物抽出物等を配合することができ、抗炎症作用の促進を図ることができる。

本発明の抗炎症剤は、外用として使用した場合、抗炎症作用以外に、不慮蒸散の抑制作用を有する。その効果は、単なる表皮の閉塞によるのではなく、表皮構成リン脂質にとり込まれることにより生じると考えられる。

外用剤は、例えば成人の場合、不飽和脂肪酸若しくは不飽和アルコール及び／又はそのエステル化合物を0.01～10%含有せしめたものを当該部位に局所的に適時、適量塗布すればよい。

坐剤として用いる場合、本発明の抗炎症剤には坐剤基剤のほかに任意成分として油性物質、乳化剤、薬効成分、乳化安定剤等を使用することができる。更に、他の抗炎症剤、各種天然物抽出物等を添加することにより抗炎症効果の向上を図ること

ができ、痔瘻治療剤として使用することができる。

本発明に使用される不飽和脂肪酸、不飽和アルコール、及びそのエステル化合物は、ICR系マウスを用いた急性毒性試験において、経口投与で2g/kg（投与可能最大量）でも死亡例は認められず、安全性の高いものである。

〔作用〕

次に本発明の抗炎症剤の薬理作用を試験した結果を示す。

(1) ラット足腫浮腫に対する作用

（試験方法）

体重120～150gの雄性SD系ラット（5週令）を1群10匹として用いた。薬物（第1表）を塗布する前に、後肢足腫容積を測定した。次に、1mの高さから100gの分銅を足肢に落下させて超炎刺激を与え、直ちに薬物を塗布した。その後、1.5時間後の足腫容積を測定し、下式により浮腫率を求めた。結果を第1表に示す。

$$\text{浮腫率(％)} = \left(\frac{\text{超炎刺激後の足腫容積}}{\text{超炎刺激前の足腫容積}} - 1 \right) \times 100$$

第1表

抗 炎 症 剤	浮 腫 率(%)
エタノール〔対照〕	60.5
リノール酸(3%)	51.3
オレイン酸(3%)	50.3
リノレイルアルコール(3%)	52.0
リノール酸無水物(3%)	50.3
酢酸リノレイル	53.8
リノール酸メチル(3%)	48.5
リノール酸エチル(3%)	48.4
リノール酸プロピル(3%)	54.3
サフラワー油(3%)	55.1
リノレン酸(3%)	46.9
リノレン酸メチル(3%)	53.9
リノレニルアルコール(3%)	47.6

注) 括弧内はエタノール溶液濃度を示す。

(2) 保護作用

(試験方法)

5週令のSD系雄性ラットを1群10匹として用いた。背部を除毛後、0.25Mドデシル硫酸ナトリウム(SDS)で30分間処置し、その前後で不感蒸散(TEWL)を測定した。次いで、除毛部位に下記リノール酸配合クリーム又はリノール酸を含有しない対照クリームを塗布し、60分後にTEWLを測定した。結果を第2表に示す。

クリーム処方：

リノール酸	0又は10%
ワセリン	6
ソルビタンセスキオレート	2
液状ラノリン	4
イソプロピルパルミテート	8
スクワラン	10
固型パラフィン	4
グリセリン	3
精製水	バランス

無菌操作で1%溶液とし、濾過、アンプル封入、滅菌処理を行ない注射剤を製造した。

実施例2

リノレン酸50%を結晶セルロース630%、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩と良く混合し、打錠して錠剤を製造した。

実施例3

① リノール酸モノグリセライド	1.0重量部
② プレドニゾン	0.05
③ アミノ安息香酸エチル	1.0
④ セトリミド	0.1
⑤ 卵黄レシチン	5.0
⑥ イソカカオ(花王石鹼特製、坐剤基剤)	バランス

計100

①～⑥を60℃にて加熱し、よく混合したのち、1.5%宛坐剤製造用鋳型にて製剤化する。

実施例4

① リノレン酸モノグリセライド	1.00重量部
② ヒドロコルテゾン	0.05
③ 酢酸d-α-トコフェロール	1.00

第2表

処 置	TEWL (mg/cm ² /時)	
	対照クリーム試験群	リノール酸配合クリーム試験群
SDS処置前	0.10±0.04	0.09±0.05
SDS処置後	3.00±3.21	2.55±2.91
SDS処置・クリーム処置後	1.86±1.73	0.42±0.21

〔発明の効果〕

叙上の如く、本発明の抗炎症剤は経口、注射、皮膚塗布、坐剤等として適用することにより、抗炎症、解熱、鎮痛効果を発揮するものであり、かつ極めて安全性が高く、刺激作用が少ない等、抗炎症剤として望ましい物性を有する。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1

リノール酸10%を生理食塩水1%に溶かし、

④ アラントイン	1.00
⑤ アミノ安息香酸エチル	1.50
⑥ イソカカオ(実施例3と同じ)	バランス

計100

①～⑥を60℃にて加熱し、よく混合したのち1%宛坐剤製造用鋳型にて製剤化する。

実施例5

① ワセリン	10.0重量部
② ラノリン	4.5
③ イソプロピルミリステート	5.0
④ ステアリルアルコール	5.0
⑤ 流動パラフィン	4.5
⑥ 安息香酸プロピルエステル	0.1
⑦ ソルビタンモノステアレート	2.0
⑧ グリセロールモノステアレート	2.0
⑨ ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	1.5
⑩ 安息香酸メチルエステル	0.1
⑪ リノール酸メチル	1.0
⑫ 精製水	バランス

計100

①②を70℃で加温してゆるやかにかきまぜながら、同じく70℃に加温した③～⑤⑥を徐々に添加し乳化する。次いで、これを冷却して得た軟膏とする。

実施例6

溶剤:

無水芒硝	2.9	重量部
炭酸水素ナトリウム	5.5	
コハク酸	1.5	
リノール酸	1	
色素	適量	
香料	適量	

上記組成の錠剤を製造した。0.01%水溶液のpHは6.1であつた。

実施例7

グリセリン	4.0	重量部
リノール酸エチル	1.0	
ポリオキシエチレン		
硬化ヒマシ油	1.5	

精製水

バランス

実施例9

O/Wクリーム型抗炎症剤:

ステアリン酸	2.0%
リノール酸プロピル	1.0
セタノール	4.0
ワセリン	5.0
スクワラン	8.0
硬化パーム油	4.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノステアレート(20E.O.)	1.4
親油型モノステアリン酸グリセリン	2.4
ブチルパラベン	0.1
メチルパラベン	0.1
グリセリン	3.0
ジプロピレングリコール	3.0
レーアルギニン	10.0
水酸化カリウム	0.2
精製水	バランス

実施例10

エタノール	10.0
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	2.0
香料	微量
精製水	微量
	100.0

実施例8

W/Oクリーム型抗炎症剤:

リノレン酸エチル	1.0%
セタノール	0.5
ワセリン	6.0
ソルビタンセスキオレート	2.0
コレステロール	0.6
液状ラノリン	4.0
イソプロピルパルミテート	8.0
スクワラン	10.0
固型パラフィン	4.0
ブチルパラベン	0.1
メチルパラベン	0.1
グリセリン	3.0
香料	0.2

軟膏型抗炎症剤:

リノレン酸プロピル	1.0%
白色ワセリン	99.0

実施例11

液剤型抗炎症剤:

リノール酸ブチル	1.0%
エタノール	99.0

実施例12

練乳剤:

リノール酸	1.0%
第2リン酸カルシウム・2水和物	50.0
ソルビット	10.0
グリセリン	10.0
ソジウムラウリルサルフェート	2.0
カルボキシメチルセルロース	1.0
香料	1.0
ジンジャーオレオレジン	0.2
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.3
エタノール	2.0
サツカリ	0.1

ムタナーゼ

0.1

水

バランス

計100

以 上

出 願 人 花 王 石 鹸 株 式 会 社

代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸

弁 理 士 高 野 登 志 雄

弁 理 士 小 野 信 夫